FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1962

THÈSE N° 1039

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Pierre PIVET

Interne des Hôpitaux de la Région Sanitaire de Dijon

né le 29 décembre 1935 à Corbigny (NIEVRE)

Présentée et soutenue publiquement le :

UTILISATION THERAPEUTIQUE EN CLINIQUE COURANTE D'UN DIURETIQUE NOUVEAU LA BENZTHIAZIDE

Président : M. M. DEROT, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1962 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Pierre PIVET

Interne des Hôpitaux de la Région Sanitaire de Dijon

né le 29 décembre 1935 à Corbigny (NIEVRE)

Présentée et soutenue publiquement le :

UTILISATION THERAPEUTIQUE EN CLINIQUE COURANTE D'UN DIURETIQUE NOUVEAU LA BENZTHIAZIDE

Président : M. M. DEROT, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V^{e}

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

1-2-1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR . . . . . Jean VERNE
2e ASSESSEUR . . . . . Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Pitié	CORDIER (G.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Broussais	SOULIÉ (P.)
Cliniques médicales — Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales — Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Lariboisière	SÈZE (S. de)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgixale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSER (F.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) COUCEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA(M.) m.conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMFLINE (A.), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Mère, A mon Père,

En témoignage de ma reconnaissance
et de mon profond amour filial.

A ma Femme,

A toute ma Famille;

A mes Amis,

A tous mes Maîtres de l'Ecole Primaire aux bancs de la Faculté

A mes camarades de Faculté et d'Internat

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538114_0047

A Monsieur le Professeur Maurice DEROT

- Professeur de la Chaire de Clinique
  Médico Sociale du diabète sucré et
  des Maladies de la Nutrition à l'Hotel Dieu
- Médecin des Hôpitaux
- Chevalier de la Légion d'Honneur

qui nous a fait le très grand honneur
de bien vouloir accepter la présidence
de cette thèse.

A Monsieur le Docteur André ROY

- Médecin-Chef du Centre Hospitalier d'Auxerre
- Ancien Chef de Clinique des Hôpitaux de Paris
- Membre de la Société Française de Cardiologie

qui, par ses conseils, m'a parmis de mener à bien cette tâche.

Hommages reconnaissants.

T A B L E D E S M A T I E R E S

- DEDICACES
- TITRE
- AVANT-PROPOS
- GENERALITES PHYSIOLOGIQUES
- PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OEDEME
- PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OEDEME CHEZ LES CARDIAQUES
- LES SULFAMIDES DIURETIQUES ET LES DERIVES DE LA BENZOTHIAZINE - PHARMACOLOGIE
- LA BENZTHIAZIDE : PHARMACOLOGIE ET EXPERIMENTATION ANIMALES
- PREMIERS RESULTATS CLINIQUES OBTENUS AVEC LE FOVANE
- OBSERVATIONS CLINIQUES ET CONCLUSIONS
- BIBLIOGRAPHIE.

AVANT - PROPOS

Que ce soit en pratique médicale courante ou en pratique hospitalière, qu'il s'agisse de traiter une banale obésité ou des affections relevant de disciplines aussi différentes que la cardiologie, la néphrologie, l'hépatologie, la diurétique est peut-être l'un des médicaments de la pharmacopée dont l'éventail d'utilisation soit aussi large ; mais d'autre part, la compléxité des phénomènes pathologiques sur lesquels il va devoir exercer son action en fait l'un de ceux dont le maniement est particulièrement délicat.

Médicaments actifs par voie orale, les nouvelles substances utilisables dans le traitement de la rétention hydro-sodique, venant complèter la sanction thérapeutique de base, le régime sans sel, doivent avoir une action progressive et soutenue, et leur usage ne doit pas produire d'état réfractaire.

Nous proposons d'esquisser les données et les schémas définissant les différents milieux de l'organisme ainsi que la physiopathologie de l'oedème.

Puis après avoir situé la BENZTHIAZIDE parmi les nouveaux diurétiques sulfamides utilisés par voie orale tant au point de vue pharmacologie, qu'expérimentations animales, nous rapporterons les résultats de nos observations sur l'emploi de ce dernier né des diurétiques non mercuriels : le FOVANE.

Ce diurétique répondant aux conditions souhaitées a pour but de s'attaquer aux oedèmes, quelle qu'en soit l'étiologie, oedèmes connus depuis fort longtemps mais dont l'étude des mécanismes intimes et des moyens de lutte dont nous disposons s'accroissent au fur et à mesure que l'on avance dans la compréhension des processus qui les font naître.

GENERALITES PHYSIOLOGIQUES

I. - Les différents milieux de l'organisme

Le milieu intérieur dont "la fixité est la condition de la vie libre indépendante" (Claude Bernard), sert de tampon entre le milieu cellulaire support de la vie, et le milieu extérieur.

Cette fixité impose de nombreux mécanismes régulateurs et se traduit par les constantes sanguines.

- L'eau, véhicule physique des constituants de la matière vivante et support de tous les métabolismes, représente 50 à 70 % du poids du corps suivant que le sujet est gras ou maigre.

Les liquides de l'organisme sont répartis en deux secteurs :

1) l'un intra-cellulaire, difficilement estimable, représentant 40 à 45 % du poids du corps ;

2) l'autre extra-cellulaire, ou milieu intérieur, environ 20 % du poids du corps.

1º) LES LIQUIDES INTRA-CELLULAIRES

Les liquides intra-cellulaires sont les moins hydratés avec 65 à 80 % d'eau, dont une partie est liée aux structures cellulaires (eau fixe) et une autre partie est libre, mobilisable.

Les électrolytes cellulaires sont essentiellement représentés par le potassium (K +) et le magnésium (Mg ++) pour les cations ; par les protéines l'ion phostate (PO4H-), l'ion sulfate (SO4--) et les bicarbonates (CO3H-) pour les anions : 98 % du potassium est intra-cellulaire, tandis que le chlore y est rare.

2º) LES LIQUIDES EXTRA-CELLULAIRES

Les liquides extra-cellulaires comprennent :

- le plasma
- les liquides interstitiels.

a) Le Plasma représente 5 % du poids du corps ; il est riche en eau (92 à 94 %) et sa teneur en électrolytes est fort précise : 153 mEq d'anions et autant de cations, condition de l'électro-neutralité indispensable à la vie.

Dans le plasma les ions les plus importants sont le sodium, le chlore et les bicarbonates.

b) Les Liquides Interstitiels : ce sont les espaces lacunaires d'Achard, mais aussi la lymphe, le liquide céphalo-rachidien, les milieux de l'oeil et le liquide synovial.

Représentant 15 % du poids total, très riches en eau (99 %), leur composition est celle d'un ultra-filtrat plasmatique. La paroi vasculaire se comportant comme une membrane semi-perméable, il y a peu ou pas de protéines dans les liquides interstitiels (I à 2 gr/l) et cette absence de protéines entraîne, pour conserver l'équilibre de Donnan, une modification par rapport au plasma : plus de chlore (110 mEq au lieu de 103) et moins de sodium (132 au lieu de 140).

Si la pression osmotique des liquides interstitiels et du plasma est identique (teneur en électrolytes semblable), la pression oncotique (pression osmotique développée par les protéines) du plasma est de loin supérieure à celle des liquides interstitiels.

Cette pression qui tend à attirer l'eau dans les capillaires sanguins est contrebalancée par la pression hydrostatique sanguine.

La pression oncotique n'est pas exactement parallèle au taux des protéines, car c'est l'albumine qui a la plus grande influence :

- I gramme d'albumine attire 7,54 ml d'eau
- I gramme de globuline attire 1,05 ml d'eau ;

cela est dû au fait que l'albumine a son point iso-électrique (4,9) plus loin du pH plasmatique (7,35) que le point iso-électrique des globulines (6).

II. - BILAN HYDRO-ELECTROLYTIQUE DU SUJET SAIN

Le bilan hydro-électrolytique d'un sujet sain s'établit à peu près ainsi :

I) Bilan de l'eau

a) Les entrées sont de deux sortes :

- exogène :
  - alimentaire : 1.000 cm3 ;
  - boissons (ajustable) : 1.000 à 1.500 cm3 ;
- endogène : produits par l'oxydation métabolique ; environ 300 ml pour 2.500 calories de ration quotidienne.

b) Les pertes sont constituées par :

- les fèces, l'élimination pulmonaire, la perspiration cutanée, qui représentent environ I litre ;
- la sudation, elle est très variable suivant la température et le travail de I à 4 litres.

Mais l'ajustement du bilan se fait surtout par l'élimination rénale, dont une part est obligatoire (500 cm3) et une part ajustable (800 à 1000 cm3).

Les fractions ajustables d'entrée et de sortie, étant comparables, le volume des urines est à peu près égal au volume des boissons.

2) Bilan des électrolytes

Pour ce qui est des électrolytes, on ne considère que le bilan du chlorure de sodium. Il est toujours équilibré : on ingère 6 à 12 grammes de chlorure de sodium par jour, que l'on retrouve essentiellement dans les urines, les autres pertes étant négligeables, sauf en cas de transpiration profuse.

L'organisme sain s'adapte aux grandes variations de l'apport sodé, mais l'extrême souplesse du rein a cependant des limites : 2 mEq de sodium au litre dans les régimes de restriction et 400 mEq au litre dans les régimes de surcharge en sel.

Pour le potassium, les entrées égalent aussi les sorties : 3 g environ.

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OEDEME

L'oedème est un accroissement des liquides extra-cellulaires des tissus et desséreuses (liquides interstitiels).

On admet qu'une retention d'au moins 3 litres est nécessaire pour qu'apparaissent les oedèmes: avant, il n'y a qu'une augmentation de poids.

I.- LES MECANISMES DE L'OEDEME

Quelle que soit sa cause, l'oedème résulte en fait de plusieurs mécanismes :

1°) Insuffisance d'excrétion rénale avec rétention d'eau et de sel

2°) Fuite hors des capillaires par :
- augmentation de la pression veineuse;
- diminution de la pression oncotique plasmatique,
- augmentation de la perméabilité de la paroi capillaire aux protides.

I)- La responsabilité du sodium et du chlore dans la genèse de toute hyperhydratation a été longtemps fort discutée. Ce problème est aujourd'hui tranché: c'est l'ION SODIUM qui joue le rôle le plus important dans le secteur extra-cellulaire.

En effet, le sodium occupe presque toute la colonne des cations donc tout excès de sodium augmente obligatoirement cette colonne par appel d'eau pour réajuster la pression osmotique: le sodium est l'ion hydratant.

Le chlore, lui, est accompagné de bicarbonates d'élimination facile (régulation pulmonaire), donc en cas d'excès de chlore, il y aura élimination accrue de bicarbonates sans inflation dans la colonne des anions : l'ion chlore n'est pas hydratant (les sels de remplacement sont des CIK ET DES CL CA).

L'oedème va résulter du fait que la régulation de l'osmolarité (homéostasie) l'emporte toujours sur la régulation des volumes hydriques. La rétention de l'ion hydratant, créant une pléthore sodée dans l'organisme, entraîne une rétention aqueuse avec hyperhydratation extra-cellulaire, qui retentit bien plus sur les liquides interstitiels que sur le plasma dont la capacité de stockage est beaucoup plus faible.

Un des mécanismes les plus importants dans la genèse de l'oedème est un déséquilibre entre le plasma et les liquides interstitiels. Ces deux milieux sont séparés par la paroi capillaire.

Rappelons le schéma de l'anse capillaire de STARLING.

Cette anse capillaire comporte un segment artériel, puis un segment veineux. Dans la partie artérielle, la pression hydrostatique (32 mm de Hg) est supérieure à la pression oncotique (25 mm de Hg) : l'eau fuit le capillaire.

Dans la partie veineuse, la pression oncotique, qui n'a pas changé (25 mm de Hg), l'emporte sur la pression hydrostatique qui n'est plus que de 15 mm de Hg : l'eau est donc attirée à l'intérieur du capillaire.

Entre les deux segments de l'anse de STARLING, se trouve le point isosphygmique, au niveau duquel les pressions hydrostatique et oncotique sont égales.

Le déplacement du point isosphygmique vers la partie veineuse de l'anse capillaire engendre l'oedème. Ce déplacement peut-être dû :

1°) à une baisse du taux des albumines sériques, avec chute de la pression oncotique :
- hypoprotidémie de carence;
- néphrose lipoïdique;

2°) à une hausse de la pression hydrostatique dans le capillaire veineux :
- oedème cardiaque;
- oedème ascitique (hypertention portale);
- oedème variqueux;

3°) à une augmentation pathologique de la perméabilité capillaire: les protides fuient, abaissant la pression oncotique intra-capillaire, l'élevant dans le tissu interstitiel, attirant l'eau dans ce dernier.

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OEDEME CHEZ LES CARDIAQUES

L'oedème fait partie intégrante du tableau d'insuffisance cardiaque survenant après une période de dyspnée plus ou moins longue.

Oedème pulmonaire et oedème pleural prédominent dans l'insuffisance ventriculaire gauche ; l'insuffisance ventriculaire droite des mitraux et des pulmonaires chroniques et l'insuffisance cardiaque totale s'accompagnent d'oedèmes périphériques et souvent d'épanchements séreux et péritonéaux.

DESCRIPTION CLINIQUE

Quant aux caractères cliniques de ces oedèmes, ils sont bien connus : à la phase de début, c'est seulement un oedème apparaissant à la fatigue, cédant vite au repos nocturne. Puis l'oedème s'accroît et s'étend;à la phase d'asystolie confirmée il prédomine aux parties déclives : d'abord blanc, mou, indolore, prenant le godet, il tend après une longue évolution à devenir érythro-cyanotique, dur,tendu, et douloureux. Finalement, il peut se généraliser avec épanchements séreux.

La congestion passive qui en résulte rend le foie dur et douloureux, embarasse les bases pulmonaires de râles humides.

Précoces dans l'insuffisance cardiaque globale et l'insuffisance ventriculaire droite, plus tardifs en règle dans l'insuffisance ventriculaire gauche : tels sont les signes cliniques fondamentaux à souligner avant d'aborder la physiopathogénie de l'oedème cardiaque.

PATHOGENIE

I) - HARRISON (1939) stase en amont (backward failure).

L'élèvation de la pression veineuse, responsable de l'augmentation de la pression hydrostatique dans le capillaire veineux, perturbe l'équilibre de Starling et aboutit à l'accumulation de liquide dans le tissu interstitiel.

STARLING (1897) - Les échanges liquidiens entre le plasma sanguin et les espaces interstitiels sont régis par un ensemble de forces physiques :

- d'une part la force de filtration qui tend à entraîner les liquides hors de la lumière vasculaire,

- d'autre part, la pression oncotique résultant de la différence de concentration protidique entre le plasma (75 g/l) et le liquide interstitiel (I à 2 g/l) et qui tend à faire revenir le liquide de l'espace interstitiel au lit capillaire. (Voir schéma précédent).

Cette théorie est insuffisante car :

- la rétention de sel précède le plus souvent l'ascension de la pression veineuse (WARREN et STEAD)
- il n'y a pas de rapport entre le niveau de la pression veineuse et l'importance des oedèmes.
- surtout, le fait que le volume plasmatique est toujours accru montre que cet oedème n'est pas fondamentalement lié à une fuite liquidienne hors des capillaires comme dans le syndrome néphrotique.

2) - MERRIL (1945) : DEFAILLANCE EN AVAL (FORWARD FAILURE)

La diminution du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire (objectivée par la méthode des clearances) amène un déséquilibre glomérulo tubulaire, avec réabsorption du sodium, exagérée par rapport à la quantité filtrée.

MERRIL de même que MOKOTOFF, ROSS et LEITER ont montré que le flux plasmatique rénal est réduit au 1/3, voire au 1/5 de sa valeur numérale (600 ml/minute). (Pourtant d'après MACH, le filtrat glomérulaire semble moins affecté, et cette réduction lui semble trop modeste pour expliquer la rétention saline).

LE REIN CARDIAQUE

Toute insuffisance cardiaque peut entraîner une insuffisance rénale fonctionnelle.

La diminution du débit sanguin rénal est la modification la plus précoce et la plus nette de l'insuffisance cardiaque. Elle est beaucoup plus marquée que celle du débit cardiaque, comme en témoigne la fraction rénale du débit cardiaque qui de 0,225l chez le sujet normal peut s'abaisser à 0,12 chez les grands asystoliques.

La filtration glomérulaire s'abaisse également avec les progrès de l'insuffisance cardiaque mais cette diminution de la filtration est plus tardive et demeure moins intense que la dépression du flux plasmatique rénal, expliquant ainsi l'élèvation de la fraction de filtration. D'une manière générale, plus la cardiopathie est décompensée et plus la filtration glomérulaire est abaissée, plus la fraction de filtration est élevée. Cette dernière tend à augmenter à mesure que le débit rénal diminue pour préserver aussi longtemps que possible la filtration glomérulaire.

Ces modifications du flux plasmatique rénal et de la filtration glomérulaire paraissent consécutives à celles du débit cardiaque.

Tous les travaux s'accordent pour reconnaitre que la réabsorption tubulaire de l'eau, du sodium et du chlore est augmentée chez les insuffisants cardiaques : au lieu de 99 à 99,5 % c'est jusqu'à 99,96 % que le filtrat glomérulaire est réabsorbé. Alors que les glomérules laissent filtrer une quantité plus faible que dans les conditions normales, les tubes réabsorbent une quantité proportionnellement

plus grande de filtrat : c'est "le glomerular tubular imbalance" des auteurs anglo-saxons.

L'ensemble de ces faits assigne à la réduction circulatoire intra-rénale des cardiaques la valeur d'une ischémie vraie avec réduction de l'apport sanguin à chaque néphron actif. Le déséquilibre existant entre une masse tubulaire active relativement intacte et un apport circulatoire fortement déficitaire restreint de telle sorte l'apport en oxygène au rein, qu'au stade avancé de l'insuffisance cardiaque le rapport de la quantité d'oxygène fournie aux tubes à la quantité consommée par eux est fortement déprimé. Simultanément s'observe une élévation de la filtration glomérulaire ; elle demeure cependant très discrète et constamment inférieure à celle du flux plasmatique rénal.

BARGER, puis WANDER ont émis une hypothèse d'après laquelle le rapport filtration glomérulaire/flux plasmatique rénal serait augmenté, ce qui amènerait une augmentation de la pression oncotique dans les capillaires péritubulaires, d'où réabsorption d'eau et de sodium à ce niveau.

BARGER puis MARCH et FABRE ont montré la primauté de la rétention de sel et signalé l'extrême précocité des troubles de l'élimination du sodium dans l'insuffisance cardiaque, rendus évidents avant même la survenue des signes cliniques de décompensation par les épreuves de surcharge en sel.

PETERS ainsi que BORST estiment que cette rétention de sel doit être considérée comme l'effet d'un mécanisme régulateur : le coeur n'amenant pas assez de sang à la périphérie, les tubes rénaux réabsorbent du sel et de l'eau en excès pour tenter d'accroître le volume circulant, l'intervention d'un tel mécanisme se retrouvant dans divers états physiologiques caractérisés par une diminution du volume efficace (transpiration, hémorragie, déshydratation, hypoprotidémie).

3) - Ce que l'on sait du rôle de l'aldostérone dans l'excrétion du sodium a permis d'envisager sa participation à la génèse de l'oedème des cardiaques.

DEMING et LUETSCHER ont montré en 1950 la présence, dans les urines de sujets atteints d'insuffisance cardiaque congestive, d'une substance stéroïde favorisant la rétention du sodium et identifiée par GRONDY et SIMPSON ainsi que MATTOX, MASON et ALBERT.

WOLFF, KOCZOREK et BUCHBORN, SINGER et WENER ont constaté des taux d'aldostérone élevés dans l'insuffisance cardiaque.

On admet que cette hypersécrétion serait sous la dépendance de volo-récepteurs situés dans les sinus carotidiens et dans l'arc aortique (BARTTER et COLL-MULLER) et que le stimulus serait l'hypovolémie. Or, on sait que bien que l'insuffisance cardiaque congestive soit caractérisée par une hypervolémie globale la répartition sanguine entre le secteur artériel et le secteur veineux est perturbée au détriment du premier.

Pourtant les limites du rôle de l'hyperaldostéronisme secondaire dans la pathogénie des oedèmes des cardiaques sont objectivées par le fait que certains cardiaques oedémateux ont des taux d'aldostérone normaux (MULLER, RIONDEL, MANNING et MACH) ; d'autre part on sait que l'hyperaldostéronisme primaire ou syndrôme de CONN ne s'accompagne pas d'oedèmes.

De ceci, on doit reconnaitre qu'aucun des trois facteurs envisagés n'explique parfaitement la pathogénie de l'oedème des cardiaques et qu'un trait à visée pathogénique ne peut s'envisager dans l'état actuel de nos connaissances.

LES SULFAMIDES DIURETIQUES ET LES DERIVES DE LA BENZOTHIADIAZINE

PHARMACOLOGIE.

Peu après la découverte des sulfamides antimicrobiens (1935), plusieurs cliniciens signalèrent que le sulfanilamide (1162 F) avait la propriété d'accroître l'élimination urinaire du sodium, du potassium et des bicarbonates. Les urines des malades traités devenaient alcalines et peu à peu s'installait un certain état d'acidose se traduisant par une chute de la réserve alcaline.

Cette action secondaire indésirable devait être le point de départ des recherches qui aboutirent à la découverte des dérivés sulfamidés diurétiques.

En effet, quelques années plus tard, on pouvait rapporter l'action rénale du sulfamide à l'inhibition d'un enzyme: l'anhydrase carbonique, enzyme qui joue un rôle capital dans les échanges ioniques au niveau du tube rénal et en particulier au cours de l'acidification des urines.

C'est ainsi qu'apparut, en 1950, l'acétazolamide ou "DIAMOX" ou acétylamino-2thio-I-diazol-3-4 sulfonamide-5, un des plus puissants inhibiteurs de l'anhydrase carbonique connus, (activité 330 fois plus grande que le sulfanilamide) et premier dérivé sulfamidé utilisé couramment comme diurétique.

Si l'acétazolamide permet d'obtenir une fuite sodique importante, il est cependant loin de se constituer un diurétique parfait car il n'agit pas sur l'élimination du chlore.

Entravant le mécanisme d'acidification de l'urine, il produit une importante élimination de bicarbonates, de sodium et de potassium. Il s'ensuit une certaine perturbation de l'équilibre électrolytique se traduisant par une acidose hyperchlorémique avec baisse de la réserve alcaline.

Cette acidose amène un épuisement de l'action du "DIAMOX", épuisement que l'on a considéré comme un inconvénient, mais qui, en limitant le déséquilibre électrolytique causé par la drogue, a sans doute évité bien des catastrophes.

On a donc cherché à obtenir dans la série sulfamidée des diurétiques plus maniables et plus actifs. Ainsi sont apparus : l'ETHOXZOLAMIDE ou "CARDRASE", le NIREXON et le DICHLORPHENAMIDE ou "DARANIDE" (voir tableau).

L'action de ces corps est proche de celle du DIAMOX; toutefois, avec le dichlorphénamide, apparaît une nouveauté structurale, la présence d'atomes de chlore, à laquelle correspond une propriété pharcodynamique nouvelle : l'élimination du chlore.

On s'est donc efforcé d'accentuer cette propriété dans les dérivés suivants et l'on verra que tous les sulfamides diurétiques utilisés par la suite sont, comme le dichlorphénamide, porteurs d'un atome de chlore (ou de son équivalent: le groupement trifluorométhyle) placé en ortho par rapport à un groupement sulfamide. Il en est ainsi par exemple pour le chloro-4 benzène disulfonamide I-3 ou "AQUEDUX". Tous ces dérivés possèdent en commun la propriété fondamentale d'accroître considérablement l'élimination du chlorure de sodium et de l'eau d'où le nom de salidiurétiques ou salurétiques qu'on leur attribue parfois.

Le dichlorphénamide a donc ouvert la voie à de nouvelles séries sulfamidées dont les chefs de file sont :

-Le CHLORTHZLIDONE ou "HYGROTON" pour les PHTALIMIDINES et

-le CHLOROTHIAZIDE pour la série des BENZOTHIADIAZINES qui a fourni à la thérapeutique un nombre important de dérivés.

Le chlorothiazide ou chloro-6 sulfamyl-7-dioxo I, I benzothiadiazine I,2,4 résulte de l'action de l'acide formique sur l'amino-4 chloro-6 benzène disulfonamide I-3 ou "SALAMID"

A partir du chlorothiazide, trois nouvelles étapes ont été franchies :

1°) La saturation de la double liaison située en 3-4 accroît d'environ

dix fois l'activité salidiurétique du chlorothiazide et donne l'hydrochlorothiazide qui est lui-même très proche de l'hydrofluméthiazide.

2°) En greffant un radical sur le carbone situé en 3, on aboutit à toute une série de benzothiadiazines substituées à action diurétique intense.

Le tableau ci-contre reproduit les dérivés les plus récemment apparus. On y a représenté l'activité sur l'élimination du sodium par rapport à celle du chlorothiazide prise arbitrairement égale à l'unité.

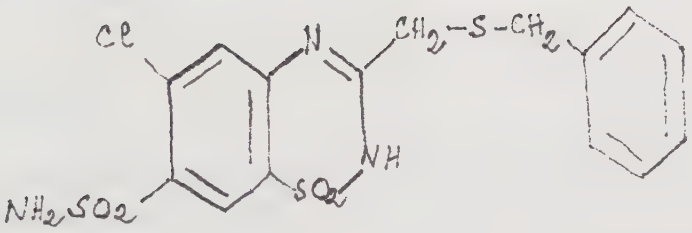
3°) La substitution de radicaux variés à la fois en 2 et en 3 ouvre encore la voie à de nouveaux dérivés. Le METHYCLOTHIAZIDE ou "ENDURON" qui appartient à ce type, correspond au méthyl-2 clorométhyl-3 hydrochlorothiazide. Ce diurétique se caractérise par une durée d'action prolongée et une activité environ 100 fois supérieure à celle du chlorothazide.

Notons qu'avec les dérivés les plus récents on assiste à une exaltation considérable du pouvoir diurétique. Certains, comme le cyclopenthiazide ("NAVIDREX"), sont actifs chez l'homme pour une dose orale inférieure au milligramme.

LA BENZTHIAZIDE : PHARMACOLOGIE ET EXPERIMENTATIONS ANIMALES

F O V A N E

(Benzthiazide) -



Le FOVANE ou (phenyl-3 thia-2 propyl) -3 chloro-6 dioxo-1, 1 sulfamoyl-7 2H-benzothiadiazine-1,2,4, est un sulfamide diurétique actif par voie orale.

Caractères

Poudre blanche cristalline à odeur caractéristique et à arrière-goût amer.

Insoluble dans l'eau et le chloroforme.

Soluble dans la soude à 1 p. cent dans l'acétone (10mg/ml), dans l'éthanol (3,8 mg/ml).

F (tube capillaire) = 240 - 245° C.

$E^{1\ p.\ cent}_{1\ cm}$ (en solution dans une solution centinormale d'acide chlorhydrique dans l'éthanol).

= 283 pour λ = 283 m μ

Identification

Spectre infra-rouge : La courbe dans la pyridine, en solution compensée doit être conforme à celle de l'étalon.

Chromatographie : Dans un système butanol-ammoniaque doit présenter le même Rf que l'étalon.

Essais

1°) Le produit doit répondre aux caractères ci-dessus.

2°) Dissoudre 5g de FOVANE dans 50 ml de solution normale d'hydroxyde de sodium : la solubilité doit être bonne et l'on ne doit pas observer de particules etrangères en suspension.

3°) Déterminer le pH d'une suspension aqueuse à 5 p.cent.
Il doit être compris entre 4,5 et 6,5.

4°) Perte au séchage $\leqslant$ 1,5 p cent

5°) Cendres sulfatées $\leqslant$ 0,2 p cent

6°) métaux lourds $\leqslant$ 25 ppm.

7°) chlorures $\leqslant$ 50 ppm.

ETUDE CHEZ LE RAT DES PROPRIETES DIURETIQUES DU FOVANE

L'action diurétique du FOVANE a été étudiée chez le rat comparativement à celle du chlorothiazide par la méthode de LIPSCHITZ, HADIDIAN et KERPCSAR (j. Pharma. Exper. Ther. 1949. 79, 97).

L'expérimentation fut réalisée sur des rats de 140 à 240 g, privés de nourriture et d'eau 17 heures avant l'administration du composé. Le contenu résiduel de la vessie de chacun des animaux fut évacué par massage suprapubien après légère anesthésie à l'éther. Les rats, répartis par groupe de 8, reçurent alors par voie orale 0,1 - 0,25 - 0,5 - 1,0 - 2,5 - 5,0 et 10 mg/kg de FOVANE ou de chlorothiazide, le produit à administrer était mis en suspension dans du sérum physiologique à une concentration telle que chaque animal reçoive 25 ml de solution par kg de poids corporel. Les animaux ont été placés deux, par deux dans des cages à métabolisme préalablement lavées et rincées à l'eau distillée. Au bout de 5 heures, les urines émises ont été recueillies, et la cage rincée avec un volume connu d'eau distillée.

Nous avons déterminé le volume d'urine émise ainsi que la valeur de l'excrétion en Na^+

en K^+

et en Cl^-

Un groupe témoin de 8 rats recevait uniquement le solvant.

Les résultats obtenus sont exposés dans le tableau 1.

TABLEAU Nº I

ACTION DU P-1393 SUR L'EXCRETION DES ELECTROLYTES

(Etude chez le rat)

	Nombre de rats	Doses mg/kg per os	Urine ml en 5 heures pour 2 rats	Excrétion des électrolytes (milliéquivalents en 5 heures		
				NA +	K +	Cl -
P-1393	8	0,I	16,4/23,6	3,I/4,0	I,2/I,5	3,0/4,0
		0,25	17,2/24,2	3,I/4,3	I,2/I,6	3,I/4,6
		0,5	14,0/28,0	2,8/5,0	I,3/I,9	2,9/5,I
		I,0	17,2/30,0	3,I/6,0	I,2/I,8	3,I/6,0
		2,5	17,2/28,6	3,I/5,2	I,2/1,4	3,I/5,6
		5,0	10,0/26,4	2,6/6,I	I,4/2,I	I,9/5,6
		10,0	17,2/38,4	3,I/7,4	I,5/2,I	3,I/7,3
hlorothiazide	8	0,I	16,4/19,2	3,I/3,2	I,2/1,5	3,0/3,I
		0,25	24,0/20,4	3,I/3,I	I,4/I,5	3,2/3,0
		0,5	23,2/24,8	3,3/3,5	I,7/1,8	3,6/3,7
		I,0	17,2/13,2	3,I/3,I	1,2/1,3	3,I/3,0
		2,5	10,0/24,0	3,I/3,8	1,2/1,7	3,1/3,9
		5,0	10,0/26,4	2,6/4,6	1,4/2,1	1,9/4,3
		10,0	17,2/28,0	3,I/4,9	1,5/1,9	3,1/5,0

témoins

animaux traités

De cette étude pharmacodynamique et toxicologique du FOVANE, il ressort que :

1°) L'activité inhibitrice du FOVANE "in vitro" vis à vis de l'anhydrase carbonique est vingt cinq fois supérieure à celle du chlorothiazide, mais n'atteint sa pleine valeur qu'après un certain temps de latence.

2°) L'activité du FOVANE sur la diurèse aqueuse et saline ainsi que sur le métabolisme hydrominéral est supérieur à celle du chlorothiazide.

a) Chez le rat :

Aux doses de 0,1 à 1 mg/kg par voie orale le FOVANE est actif alors que le chlorothiazide n'a pas encore d'action bien déterminée : en particulier la diurèse aqueuse et l'élimination des ions Na+ et Cl- sont augmentées. Pour les doses supérieures (2,5 à 10 mg/kg per os) le FOVANE se montre encore superieur au chlorothiazide. Sur l'élimination des ions K+ le FOVANE et le chlorothiazide exercent des actions très similaires.

b) Chez le chien :

L'activité du FOVANE sur l'excrétion aqueuse et saline est supérieure à celle du chlorothiazide : en particulier son seuil d'action se situe vers 0,1 mg/kg per os, alors que celui du chlorothiazide se situe vers 0,5 mg/kg.

L'étude de l'action du FOVANE sur le fonctionnement rénal permet d'établir qu'il ne modifie pas la filtration glomérulaire, mais agit en diminuant la réabsorption des ions Na+, Cl - et CO3 H-.

La teneur en électrolytes du plasma ne varie pas en deçà ou en delà des valeurs physiologiques, quelles que soient les doses de FOVANE administrées per os.

3°) L'activité du FOVANE au niveau du système cardio-vasculaire a été étudiée sur des chiens et des chats. L'administration par voie orale ne provoque aucune modification de la pression artérielle. Mais l'administration intra-veineuse détermine une baisse faible et transitoire accompagnée d'une légère augmentation

du rythme cardiaque. L'adrénalino secrétion, testée par l'occlusion des carotides, ne subit aucune modification. Les effets sur la pression artérielle de l'administration intraveineuse de Noradrénaline, d'Acétyl-Choline et d'Histamine ne sont pas modifiés. Mais pour les fortes doses de FOVANE (supérieures à 5 mg/kg intraveineux) l'effet hypertenseur de l'Adrénaline est temporairement diminué en amplitude. L'électro-cardiogramme reste normal pour les doses inférieures à 8 mg/kg intraveineux. Pour les doses supérieures (8 à 50 mg/kg intraveineux) nous avons noté une légère augmentation de l'amplitude de l'onde T.

4°) Le FOVANE n'a aucune activité inhibitrice sur les convulsions provoquées par électrochocs chez la souris.

5°) Au niveau de l'intestin isolé de cobaye le FOVANE ne manifeste aucune activité antispasmodique et antihistaminique.

6°) a) Toxicité aiguë.

La DL 50 du FOVANE chez la souris, par voie orale, est supérieure à 5 g/kg. Chez le rat, elle est supérieure à 10 g/kg. Par voie intrapéritonéale, la DL 50 chez la souris est de 1,300 g/kg, et chez le rat supérieure à 4 g/kg.

b) Toxicité chronique :

L'administration par voie orale de FOVANE pendant six mois à des lots de chiens et de rats à des doses allant jusqu'à 5 g/kg/jour n'a permis de mettre en évidence ni effet toxique, ni effet pathologique. Il n'y eut aucune variation anormale des valeurs hématologiques, biologiques ou urinaires.

Si nous considérons que les doses utilisées dans ces expériences se sont élevées jusqu'à 5.000 mg/kg/jour, il semble donc que le FOVANE possède dans ses indications une grande marge de sécurité, puisqu'il se montre actif, en tant que diurétique à des doses inférieures ou égales à 1 mg/kg.

PREMIERS RESULTATS CLINIQUES OBTENUS AVEC LE FOVANE

PENSON (J.) - (POLOGNE)

10 malades, dont 8 oedemateux ont été traités par le FOVANE (100 à 150 mg par jour pendant trois jours).

Parmi ces 10 malades :
- 10 décompensations cardiaques
- 3 affections rénales
- 1 perturbation hormonale
- 1 empyème pleural
- 1 lithiase biliaire chronique.

Des examens d'urine (chlore, sodium, potassium, bicarbonates) et de sang (dosage des mêmes électrolytes) ont été faits avant et après traitement.

Il a résulté du traitement une augmentation importante de la quantité d'urine et une excrétion de sodium quatre fois plus importante. La quantité de chlorures éliminée (en milli-équivalents) est à peu près la même que la quantité de sodium.

Le taux de potassium sérique s'est maintenu dans les limites de la normale. Un malade s'est plaint de sensation de brulûre dans la gorge après absorption du médicament; ce symptôme a disparu après ingestion de lait.

En raison de l'effet diurétique et des perturbations minimes du taux des électrolytes obtenus avec le FOVANE, les auteurs proposent une utilisation plus large de ce diurétique.

PESCE (A.) et RUGIERO (G.) - (ITALIE)

Le FOVANE a provoqué une diurèse hydro-salée chez 21 femmes qui ont

présenté une toxémie gravidique en fin de grossesse.

Le FOVANE a été donné pendant cinq à vingt jours, à raison de 50 à 100 mg par jour. Des dosages du sodium, du chlore et du potassium ont été effectués dans le sang et l'urine. Les modifications de la tension artérielle ont également été notées.

L'effet diurétique fut rapide et puissant, l'excrétion urinaire a augmenté de 100 à 200 %. Au bout de 15 jours, il y avait peu de modifications du sodium et du potassium.

CLINIQUEMENT : régression considérable des oedèmes, amélioration de l'état général, baisse de la tension artérielle de 20 à 40 mm. Aucun effet toxique ou d'intolérance.

FORD (R.V.) - (AMERIQUE)

L'emploi du FOVANE chez 20 malades présentant des oedèmes, 20 hypertendus et chez 10 autres sujets, a permis de conclure à son efficacité. Les modifications électrolytiques sériques sont minimes.

Cinq malades n'ont reçu que du FOVANE.

Dans cinq cas on a adjoint 200 mg de rauwolfia par jour. Dans cinq autres cas, rauwolfia et mecamylamine.

Les malades avec hypertension et oedème ont reçu 50 mg de FOVANE.

Le FOVANE a provoqué une diurèse abondante, avec élimination de sodium.

La perte moyenne de poids fut de 4 kgs en trois semaines.

La baisse de tension artérielle fut de 27 mm en moyenne, avec le FOVANE employé seul ou en association avec le rauwolfia et des ganglioplégiques dont il augmente l'efficacité.

Cinq malades qui étaient passés de l'hydrochlorothiazide au FOVANE ont conservé la même tension artérielle.

Les électrolytes sériques restèrent inchangés, et il n'y eut pas d'effets secondaires.

Le FOVANE est un diurétique puissant, plus puissant que les diurétiques organo-mercuriels.

EISALO et HEINIVAARA - (SCANDINAVIE)

Ont reçu du FOVANE :
- 8 cardiaques avec oedèmes modérés, tous sous digitaline,
- 9 sujets témoins non oedemateux.

Les doses ont varié de 50 à 100 mg pendant une semaine. Quelques malades ont été traités par intermittence, tous les deux, trois ou quatre jours.

Le FOVANE a apporté aux cardiaques une amélioration des symptômes d'insuffisance cardiaque, avec perte de poids. Le maximum d'efficacité a été observé au bout de deux à quatre heures, avec élimination abondante de chlore et de sodium et perte très faible de potassium. Les malades qui n'étaient pas soumis à des restrictions salines, n'ont pas présenté de modifications notables des taux de potassium.

Chez ceux qui avaient un apport de sel très limité, on a parfois observé une hypokalièmie asymptomatique pour d'autres effets secondaires.

Le FOVANE a une action analogue à celle du chlorothiazide, mais il agit à des doses beaucoup plus faibles.

CONSTANTOPOULOS et BILLIS (GRECE)

Le FOVANE a été administré à raison de 75 à 150 mg par jour par périodes de 5 à 10 jours, renouvelées deux à quatre fois et séparés par un intervalle de cinq jours environ.

Le poids du malade, la quantité d'urine en 24 heures et les électrolytes du sang furent controlés avant et après traitement.

Chez les cardiaques : diminution ou disparition de l'oedème, baisse du poids, diurèse abondante. Les oedèmes présents chez 4 malades avant le traitement ont également disparu.

La diurèse fut généralement doublée ou triplée avec maximum deux ou trois jours après le début du traitement. Les malades ont en moyenne perdu 4 Kgs.

Malgré une augmentation d'excrétion du sodium et du chlore, pas de déséquilibre électrolytique. Chez deux cirrhotiques cependant, l'hypokaliémie préexistante fut accentuée par le traitement.

Dans cinq cas, bons résultats avec le FOVANE malgré échec préalable des diurétiques mercuriels.

HAVARD et WOOd - (ANGLETERRE)

Les études du benzthiazide et du chlorothiazide ont permis de conclure à la supériorité du benzthiazide pour les raisons suivantes :

- Le benzthiazide agit à des doses plus faibles (100 mg au lieu de 1 g de chlorothiazide pour obtenir le même résultat.

- Le benzthiazide n'augmente pas l'élimination des bicarbonates contrairement au chlorothiazide.

PRATESI (G.) - (ITALIE)

Une diurèse rapide et importante est provoquée par le FOVANE dans les états de rétention d'eau et de sel.

Des malades présentant :
- Insuffisance cardiaque,
- Hypertension,
- Obésité,
- Myxoedème,
- Cirrhose ascitique,
- Oedème d'origine rénale,
- Pleurésie exsudative,
- Arthrite aigüe avec épanchement.

ont reçu du FOVANE, 50 à 100 mg par jour, parfois 25 mg seulement. Chaque jour la quantité d'urine a été soigneusement notée, ainsi que l'excrétion de sodium, de chlore, potassium et bicarbonate.

Le FOVANE a été particulièrement efficace chez neuf malades avec décompensation cardiaque et oedème. Il a accéléré la résorption des liquides dans les ascites, les pleurésies, les arthrites et les oedèmes rénaux. Les obèses avec troubles endocriniens ou métaboliques ont perdu du poids.

Associé à la réserpine, le FOVANE a provoqué une baisse de la tension artérielle chez cinq hypertendus.

Il y eut amélioration passagère des malades atteints de stase de la circulation portale.

Le traitement poursuivi pendant 15 à 20 jours n'a jamais provoqué de phénomènes toxiques, ni de troubles relevant d'une chute du potassium. Selon l'auteur "La perte en potassium et en bicarbonate est moins importante avec le FOVANE qu'avec les autres diurétiques du type chlorothiazide".

ROTTINI - (ITALIE)

Le FOVANE possède des propriétés diurétiques puissantes, et ne pertube pratiquement pas l'équilibre électroleptique. Telles sont les conclusions du Docteur ROTTINI qui a administré le FOVANE à 20 malades et 4 sujets normaux.

- Insuffisance cardiaque avec oedèmes, surtout,
- Cirrhose du foie,
- Néphropathie,
- Obésité,

- Régime contrôlé pour l'eau et les électrolytes.
- Dose moyenne de FOVANE : 50 mg trois fois par jour. Dans certains cas une seule dose de 50 mg par jour. Avant, pendant et après le traitement, contrôles soigneux du sodium, du chlore, du potassium et des électrolytes sérum.

Le FOVANE a augmenté de 4 à 5 fois la diurèse des malades atteints d'insuffisance cardiaque et de 2 à 3 fois la diurèse des malades atteints de troubles hépatiques et rénaux. Effet plus modéré chez les obèses et les sujets normaux.

La diurèse maximum a eu lieu au bout de 24 heures, puis elle a légèrement diminué et s'est maintenue du 4ème au 10ème jour du traitement.

L'excrétion du sodium fut égale ou supérieure à celle qu'entraîne le chlorothiazide en dépit des doses de FOVANE beaucoup moins importantes. Les taux de potassium n'ont pas été altérés. Une baisse de la tension artérielle n'a été observée que chez les hypertendus.

Le FOVANE a toujours été bien toléré.

"Le FOVANE, à des doses 20 à 40 fois inférieure aux doses d'acétazolamide et de chlorothiazide, et beaucoup plus faibles que celles d'hydro-chlorothiazide, exerce une action diurétique très forte...."

"Le FOVANE comparé aux autres diurétiques provoque une diurèse qui se rapproche le plus de la diurèse physiologique".

Monsieur C..... José 60 ans

Insuffisance cardiaque, oedèmes, hépatomégalie.

Malade, ouvrier agricole qui n'a jamais suivi de thérapeutique et qui entre à l'hopital au mois de Mars 1962 en mauvais état général.

Malade dyspnéique, qui tousse beaucoup et qui présente :

Examen pulmonaire : râles aux deux bases.

Examen cardio vasculaire : le pouls est régulier, bien frappé, la tension artérielle est normale, mais surtout il existe à l'auscultation un assourdissement des bruits du coeur.

Le tableau d'insuffisance cardiaque est complété par des oedèmes importants aux deux membres inférieurs, blancs, mous, gardant le godet.

Il existe un reflux hépato jugulaire net.

Le foie est douloureux à la pression et augmenté de volume.

Le reste de l'examen est négatif.

A la télériadiographie, ce malade présentait un gros coeur à type gauche.

ECG : outre le bloc gauche et des signes d'hypertrophie gauche, montrait des stigmates lésionnels plus que probable, mais évidemment difficiles à apprécier en raison du bloc.

C'est le type de malade, insuffisant cardiaque, n'ayant jamais reçu de médications diurétiques et tonicardiaques, et chez lequel l'efficacité de la Benzthiazide pourra être observée sans cause d'erreur.

Nous avons donné une première cure de diurétique pendant 5 jours, puis nous avons fait des cures intermittentes de 3 jours sur 10, à raison chaque fois de 1 comprimé par jour.

Le malade a par ailleurs reçu du Carena IV matin et soir pendant 10 jours

et des extraits hépatiques.

La première cure de FOVANE a donné une diurèse spectaculaire abondante et soutenue et l'amélioration clinique a été rapidement parallèle.

Les cures suivantes montrent également une reprise de la diurèse, moins élevée cependant.

A son départ, il avait maigri de plus de 4 kg, l'oedème avait disparu ainsi que l'encombrement des bases et l'assourdissement des bruits du coeur.

Très bons résultats.

Monsieur M..... Jules - 66 ans.

Insuffisance cardiaque
oedèmes et hépatomégalie

Ce malade est un gros propriétaire terrien. Pléthorique qui, de longue date, est un homme dyspnéique, cyanosé et qui n'attache pas grande valeur aux conseils, même simplement diététiques qu'ont pu lui donner les médecins qu'il a consulté de loin en loin.

Arrivé en grande poussée d'asystolie et présentant une tension artérielle élevée.

Dyspnée intense, toux fréquente et pénible, cyanose importante des extrémités.

Examen cardio vasculaire : outre son hypertension, on note des jugulaires distendues, à l'auscultation, tachyarythmie avec assourdissement des bruits. La radio pulmonaire confirme la cardiomégalie.

Examen pulmonaire : râles aux deux bases, pas de surinfection pulmonaire. La température est par ailleurs normale ainsi que les divers examens complémentaires banaux pratiqués.

Le tableau d'insuffisance cardiaque est complété par des oedèmes prédominant aux parties déclives : blancs, mous, indolores, prenant le godet, aux membres inférieurs et infiltrant les lombes. Pas d'épanchements.

Hépatomégalie notable et douloureuse avec reflux hépato-jugulaire net. Les urines sont rares, assez foncées - Oligurie à un litre par jour environ.

On fera deux cures de diurétique de cinq jours chacune avec un intervalle de cinq jours. La posologie du FOVANE a été de deux comprimés par jour en une prise

matinale unique.

Diurèse abondante, soutenue, qui amène une rapide amélioration de l'état général avec au bout des deux premières semaines disparition presque complète des oedèmes, de la cyanose et de la dyspnée.

L'hypertension s'est diminuée.

Le malade a maigri de près de 4 Kg et la cardiomégalie a diminué.

Trés bons résultats.

Madame P..... Marguerite - 78 ans

Insuffisance cardiaque avec oedèmes et cardiomégalie

Cette malade est entrée à l'hôpital en Novembre 1961 pour une anémie à I.900.000 globules rouges, avec douleur abdominale et lombaire et état sub-fébrile. Il existait en outre une infection urinaire à coli.

Nous avons d'abord cherché une étiologie digestive à cette anémie, mais les radiographies digestives n'ont pas montré de néo de l'estomac ni du colon. Ensuite nous avons pensé à une anémie de Biermer, puisqu'il s'agissait d'une anémie hyperchrome, mais il n'y avait pas de mégaloblastes à la ponction sternale et l'effet de la BI2 a été peu spectaculaire.

Enfin, nous avons voulu éliminer une néoplasie rénale, en raison de l'infection urinaire tenace. L'urographie intraveineuse a été normale, ainsi que la cystoscopie.

La malade est sortie du service au bout d'un mois environ d'hospitalisation. Mme P..... s'étant d'ailleurs améliorée peu à peu et sa numération formule sanguine étant sub-normale.

Le 7 Mars 1962, la malade revient dans le service avec un état fébrile et une rechute anémique. L'état fébrile est lié à une affection grippale et cède aux antibiotiques. L'anémie a été traitée par deux purées globulaires qui ont été bien supportées. Une deuxième ponction sternale a été à nouveau normale.

Par ailleurs, il existe un ballonnement abdominal discret sans ascite décelable, des oedèmes assez importants des membres inférieurs et des lombes, une hépatomégalie, un foie un peu douloureux à la palpation profonde, pas de reflux hépato-jugulaire net.

Enfin, à la radio pulmonaire, il existe une énorme cardiomégalie avec image de stase.

Cette malade présente un tableau d'insuffisance cardiaque avec oedèmes et cardiomégalie.

On décide d'entreprendre le traitement au FOVANE.

On a donné le diurétique 5 jours sur 10 à raison de deux comprimés par jour lors des deux premières cures et de un comprimé lors des deux suivantes.

A chaque nouvelle prescription de la Benzthiazide, nous avons obtenu une reprise importante de la diurèse avec chute de poids progressive.

Après deux mois d'hospitalisation et de traitement, les oedèmes avaient régressé complétement.

Sur les clichés comparatifs, la cardiomégalie de départ s'était améliorée et les images de stase avaient disparues.

Amaigrissement de plus de 3 Kg.

Très bons résultats.

Madame M..... Jeanne - 48 ans -

Insuffisance ventriculaire gauche et hypertension.

Cette malade est une hypertendue de longue date qui entre en urgence dans le service le 5 Avril 1962.

Antécédents : Elle présente à l'électro une hypertrophie surchargée gauche; histoire hypophysaire ou cushingoïde envisagée à Alger il y a plusieurs années.

Il y a quatre jours cette malade a présenté des phénomènes paresthésiques droits, puis obnubilation progressive.

A l'entrée : sub-coma, répond aux ordres simples; les reflexes cornéens et de déglutition sont présents.

Il existe une hypertrichose d'origine raciale probable (espagnole) et un cou de bufle, mais pas d'autres signes de la série Cushing.

Il n'y a pas de paralysies périphériques, les réflexes sont conservés réflexes cutanés plantaire en flexion. Il existe par ailleurs une discrète raideur méningée et on fait une Plapre fond d'oeil.

EEG : montre un tracé globalement ralenti, mais assez bien réactif et il n'existe pas de localisation précise.

On rattache finalement les phénomènes neurologiques à l'hypertension chez cette malade et on pense que la malade a fait une hémorragie méningée.

Les phénomènes neurologiques s'améliorent et disparaissent complètement une dizaine de jours après le début de l'hospitalisation.

Cette malade était par ailleurs oligurique et présentant de légers oedèmes des membres inférieurs.

Le FOVANE a été prescrit à raison de deux comprimés en une prise matinale unique. Il a été fait deux cures de 5 jours chacune avec un intervalle de 5 jours.

La diurèse a repris et a été relativement abondante.

Amélioration très notable de la tension artérielle qui est passée de 24-10 à 17-12 après deux semaines de repos et de diurétique.

Amélioration pondérale de prés de 2 Kg.

Bon résultat.

Monsieur C..... Raymond - 39 ans -

Insuffisance ventriculaire gauche, coeur pulmonaire chronique, hypertension.

Homme jeune. Ouvrier agricole adressé pour dyspnée intense.

Se plaint de précordialgies avec accès plus douloureux huit jours avant le début de son hospitalisation (début Avril).

Présente à son arrivée une cyanose intéressant principalement les extrémités (mains surtout, pieds, visage).

Il existe une hypertension à 22,5-12 et surtout une gibbosité particulièrement importante qui ne permet pas à cet homme de faire le travail de force que l'on exige de lui.

Des radios de bassin montrent une coxarthrite bilatérale par malformation des têtes fémorales.

Examen cardio vasculaire :

Auscultation tachyarythmie.

ECG :

un électro systématique montre un TV4 évoquant une ischémie sous épicardique localisée. Signes d'hypertrophie gauche avec axe droit supérieur à 60°; ce qui peut refléter à la fois l'hypertension et les déformations thoraciques.

Le malade fait une affection rhino-pharyngée intercssante avec courbe fébrile évoquant un V grippal (incidence sur la courbe des urines).

Le malade a par ailleurs été mis au traitement anticoagulant en raison des résultats de l'ECG.

Le malade a reçu du FOVANE à raison de I comprimé le matin, cinq jours de suite avec période d'interruption de cinq jours.

Bonne diurèse surtout lors de la première cure de diurètique.

Disparition de la cyanose.
Amélioration de la tension artérielle.
Amélioration pondérale de 2 Kg, 100.

Bons résultats.

Monsieur B..... Marcel - 68 ans -

Hypertension coeur artériel.

Antécédents : malade hypertendu ancien et présentant des poussées d'hyposystolie par périodes. Clangor, signes de surcharge hypertrophie gauche, ischémie sous endocardite antérieure.

A noter, une hernie de la ligne blanche douloureuse, parfois point de départ de crises pseudo angineuses.

Orthodiagramme : cardiomégalies

Perturbation électro : aortite, arythmie complète lente avec troubles de conduction importante, stigmates d'hypertrophie surcharge gauche, importants troubles de conduction intra ventriculaire, atypies morphologiques fréquentes et probabilité de séquelles nécrotiques antéroseptales.

Ce malade revient dans le service le 7 Avril 1962 pour dyspnée.

Cyanose des extrémités et de la face. La tension artérielle est à 18-10. Pouls lent permanent.

Sous l'effet de la thérapeutique pratiquée en urgence : Novurit et oxygénothérapie, on note rapidement une petite amélioration, cyanose et dyspnée s'améliorent ; par contre le poids ne s'est pas modifié et la courbe de diurèse est normale sans plus le 24 Avril 1962.

Le FOVANE avait été prescrit 5 jours de suite à deux reprises avec un intervalle de 5 jours.

En conclusion : stabilisation clinique précaire quoique légère amélioration.

L'état de dégradation du myocarde jugé par l'aggravation de l'image scopique et de l'ECG, interdit tout espoir d'amélioration notable.

Monsieur L..... Georges - 50 ans -

Coeur mixte mais vraisemblabement à prédominance droite
confirmé par électro.

Ancien mineur de fond qui a travaillé pendant une dizaine d'années à La Bassée (Nord).

Cet homme est entré dans le service début Avril 1962, pour une surinfection pulmonaire.

Antécédents : deux choses importantes à noter.

1°) Histoire pulmonaire ancienne : crises d'asthme et surinfections pulmonaires qui se répètent.

2°) Traumatisme crânien au mois de Janvier de cette année, ce traumatisme crânien s'est accompagné d'une perte de connaissance.

Le malade présente alors :
- Paralysie faciale gauche d'installation récente.
- Comitialité avec troubles psychiques datant de 1942.

Examen difficile chez le malade sourd et obnubilé, présentant des troubles aphasiques.

- Examen cardio-vasculaire

Tachyarythmie complète.
Antécédents de rétrécissement mitral.

- Examen neurologique

Paralysie VII G de type periphérique
Motricité normale

Examen neurologique négatif par ailleurs (réflexes des membres supérieurs et des membres inférieurs normaux, réflexes cutanés plantaire en flexion).

A noter, céphalées persistantes.

- Examens complémentaires :

Radio crâne : trait temporal gauche

- E.E.G.

Altérations lentes polymorphes dans la région temporale gauche.

Puis, amélioration de l'aphasie et la paralysie faciale régresse presque complètement.

En conclusion : l'hypothèse d'une contusion cérébrale paraît vraisemblable, mais on discute aussi la pathogénie vasculaire emboligène.

Actuellement le malade revient pour épisode fébrile à 39°5, avec une dyspnée intense et râles aux deux bases pulmonaires.

On note des crachats purulents et hémoptoïques qui vont se raréfier et se tarir sous l'effet du traitement antibiotique.

Le coeur est toujours tachyarythmique et on note dans les antécédents la notion de rétrécissement mitral.

Quant à son histoire pulmonaire actuelle, il s'agit vraisemblablement d'une surinfection pulmonaire banale. On s'assure cependant qu'il n'existe pas d'histoire tuberculeuse surajoutée (vs, examen de crachats) recherche de BK à l'examen direct et culture qui seront négatifs); ou d'histoire silicotique en raison de son travail antérieur.

Le malade est dyspnéique et il existe des oedèmes des membres inférieurs.

On entreprend un traitement tonicardique : Digitaline, pendant une dizaine de jours qui aura pour effet un ralentissement appréciable du pouls, ainsi qu'en témoigne la courbe.

24-4-62 : l'auscultation, le coeur étant ralenti ne permet pas de retenir l'hypothèse d'un rétrécissement mitral qui avait été soulevée.

Il existe cependant, un souffle systolique apexien très limité, sans propagation axillaire.

ECG : axe droit, rotation horaire, arythmie complète.

En résumé : le FOVANE a été prescrit à raison de I comprimé par jour cinq jours sur dix. Le malade en a fait deux cures pendant son hospitalisation. La diurèse a été soutenue et abondante. Les oedèmes ont régressé puis disparu.
Amaigrissement important de 2 Kg,500.

Bons résultats.

Monsieur S..... . Lucien - 71 ans -

Coeur pulmonaire chronique

Malade auquel on avait conseillé, après sa dernière hospitalisation en 1960, un traitement d'entretien :

- Antibiothérapie à reprendre pour éviter toute réinfection respiratoire et un nouveau fléchissement cardiaque.
- Un anti-coagulant à dose suffisante.
- Alternance Esidrex et Diamox (5 jours l'un 5 jours l'autre)
- Cédilanide : 40 gouttes par jour en moyenne.
- Novurit IV, en cas d'accident intercurreux.

Le 26 Février 1962, le malade revient en urgence à l'hopital dans un état cardiaque déficient, oligurie et pouls rapide.

Il existe une dyspnée asthmatiforme, une cyanose importante, râles dans les deux champs pulmonaires, discrets oedèmes périphériques, hépatomégalie importante.

ECG : flutter irrégulier.

On met le malade au régime désodé strict et on alterne FOVANE et Diamox, 5 jours sur 10.

La diurèse est en augmentation et le malade paraît moins gêné.

Les images de stase à la radio pulmonaire s'améliorent et on laisse à nouveau, sortir le malade le 30 Mars 1962.

Conclusion : Le FOVANE donné chez ce malade à raison de 2 comprimés par jour, 5 jours sur 10, a augmenté la diurèse dans de notables proportions.
Amélioration pondérale de 2 Kg.

Monsieur N..... Gratien - 67 ans -

Coeur pulmonaire chronique.

Ce malade qui a déjà fait de nombreux séjours à l'hôpital depuis 1956, revient une nouvelle fois dans le service le 11 Mars 1962 avec dyspnée, cyanose, oedème des membres inférieurs. Poussée d'asystolie, gros foie et oligurie en témoignent. La température est à 38°.

A l'auscultation, il existe des râles bronchitiques disséminés dans les deux champs pulmonaires.

On refait un ECG qui montre un bloc droit complet, une hypertrophie auriculaire droite et axe gauche (-45° environ)

Dès son entrée, on reprend les médications habituelles :
- antibiotherapie pendant quelques jours.
- Cédilanide : XX gouttes matin et soir.
- Diamox dont on prendra le relais par le FOVANE

L'amélioration comme l'habitude se fait sentir au bout de quelques jours d'hospitalisation, aidée en cela par le repos au lit, le régime sans sel et l'oxygénothérapie de départ.

Nous avons abandonné la Cédilanide et les antibiotiques dès que le malade a été mieux, mais bien entendu, nous lui avons conseillé de reprendre ces médications dans l'avenir.

Le malade se sentant amélioré demande à partir.

<u>En conclusion</u> : le FOVANE a donné un assez bon résultat sur la diurèse, bien que

dans ces coeurs pulmonaires les diurétiques modernes n'aient pas un effet très spectaculaire.

Amélioration pondèrale de 2,5 Kg.

Bon résultat.

Madame H..... Gilberte - 29 ans -

Hydramnios anasarque foeto-placentaire.

Cette malade est entrée dans le service le 2 Avril 1962 à 6 mois de grossesse pour vomissements répétés, survenus depuis I mois et demi, alors qu'il n'y en avait pas au début.

Bon état général, pas d'amaigrissement notable.

On hésite à mettre les vomissements sur le compte d'une cause psychologique, car il existe des oedèmes notables des membres inférieurs.

Présentation : siège décomplété mode des fesses.

Hauteur utérine : 36 cm

Il s'agit d'un hydramnios.

La tension artérielle est normale : on met la malade au FOVANE

Le 7 Avril 1962 : rupture spontanée de la poche des eaux, liquide très abondant. Contractions s'établissant d'emblée.

Extraction sous anesthésie générale d'un enfant mort né pesant 3 Kg550. Aucune malformation, mais infiltration importante de la tête et du tronc.

Délivrance artificielle. Poids du placenta : I Kg 680, prolifération exagérée des cotylédons.

Au total : Hydramnios; mort né infiltré; anasarque foeto placentaire.

On reprend le FOVANE après l'accouchement.

Chez cette malade dont les examens de laboratoire n'ont rien montré de pathologique au point rénal, on a fait deux cures de FOVANE.

L'une de cinq jours avant l'expulsion du foetus, qui avait amené outre

une amélioration générale sur le plan clinique un amaigrissement notable de plus de 3 Kilogs.

L'autre de trois jours après l'accouchement où la diurèse a été également soutenue, mais le poids était alors stabilisé.

Les oedèmes des membres inférieurs ont disparus, le coeur est régulier, la tension artérielle est normale.

L'état général est bon à la sortie de la malade.

OBSERVATIONS Nom du Malade		CAS CLINIQUE	DIURESE	Poids	RESULTAT
C. José	60 ans	Insuffisance cardiaque, oedèmes, hépatomégalie	Abondante, prolongée. Très abondante lors de la lère cure.	- 4 kg	Très bons résultats
M. Jules	66 ans	Insuffisance cardiaque, oedèmes, hépatomégalie	Très abondante lors des deux premières cures, soutenue et prolongée.	- 3,5 kg	Très bons résultats
P. Marguerite	78 ans	Insuffisance cardiaque, oedèmes, hépatomégalie	Spectaculaire lors de la lère cure. Soutenue et abondante lors des 3 suivantes.	- 3 kg	Très bons résultats
M. Jeanne	48 ans	Insuffisance ventriculaire gauche et H.T.A.	Abondante, prolongée, clo- au moment des cures	- 2 kg	Bons résultats
C. Raymond	39 ans	Insuffisance ventriculaire gauche et H.T.A.	Intense, prolongée	- 2 kg	Bons résultats
B. Marcel	68 ans	Hypertension - Coeur artériel	Normale, sans plus	idem	Stabilisation précaire.
L. Georges	50 ans	Coeur mixte mais à prédominance droite.	Intense, prolongée, soutenue.	- 2,5 kg	Bon résultats
S. Lucien	71 ans	Coeur pulmonaire chronique	Soutenue, prolongée, assez intense.	- 2 kg	Amélioration notable Résultats satisfais
N. Gratien	67 ans	Coeur pulmonaire chronique	Deux fois plus abondante qu'avec le Diamox	- 2,5 kg	Bons résultats
H. Gilberte	29 ans	Hydramnios Anasarque foeto placentaire	Abondante - soutenue	Avant interv. - 3 kg	Bons résultats

C O N C L U S I O N S

Après avoir exposé les généralités physiologiques sur le métabolisme hydrominéral et sa régulation, nous avons exposé la physiopathologie de l'oedème et les différents mécanismes qui le produisent, en insistant sur la pathogénie de l'oedème chez les cardiaques.

Nous avons ensuite présenté une classification pharmacologique des nouveaux diurétiques sulfamidés utilisés par voie orale, et situé la Benzthiazide tant au point de vue chimique que pharmacologique.

Nous avons alors rapporté les observations de malades hospitalisés au Centre Hospitalier d'Auxerre; ces observations ont été résumées sous l'angle de la rétention hydro-saline et de son traitement.

Un certain nombre d'avantages nous permettent de conclure que le FOVANE salidiurétique sulfamidé mérite de prendre une place de choix dans le traitement des oedèmes en thérapeutique courante; nos conclusions sur ce point, concordent avec les études qui ont été faites, tant en France qu'à l'étranger et qui tendent à prouver que la Benzthiazide est :

- Non toxique (aucun de nos malades n'ayant au cours du traitement présenté d'incident immédiat ou secondaire indésirables).

- Actif par voie orale et facile à prescrire en une prise matinale unique.

La diurèse est rapide (son effet se faisant sentir dans les heures qui suivent l'ingestion), et intense ainsi qu'en témoignent les courbes d'urine des pages précédentes; elle est aussi prolongée, l'action du medicament se poursuivant après le dernier jour de cure.

Nous avons dû respecter un certain nombre de précautions à prend , en

particulier chez les cardiaques graves avec oedèmes importants.

Avant tout, régime désodé strict avec bien entendu les possibilités ou même les nécessités ultérieures d'élargissement selon l'évolution; administration simultanée de chlorure de Potassium qui a été donné systématiquement chez tous nos malades à la posologie moyenne de 2 g par jour.

Nous avons fait des prescriptions discontinues de FOVANE sous forme de courtes cures : 5 jours sur 10, puis 3 jours sur 7 ou sur 10; cures séparées par des intervalles variables avec la cause et les circonstances. La posologie moyenne a été de 50 ou 100 mg en prise matinale.

Nous avons noté les résultats cliniques à propos de chaque observation et la fonte des oedèmes en particulier a été rapide dans la plupart des cas.

A noter également, chez les malades hypertendus, une action favorable sur la tension artérielle, mais dans des proportions qu'il est délicat de vouloir chiffrer étant donné que les malades sont en même temps au repos et au régime désodé.

Enfin, soulignons le fait que le FOVANE est parfaitement adapté au traitement des oedèmes des cardiaques dont il constitue d'ailleurs l'indication majeure.

La plupart des malades d'expérimentation présentaient une insuffisance cardiaque avec oedèmes ou une insuffisance ventriculaire gauche.

Vu le Président de Thèse

Professeur M. DEROT

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur L. BINET

VU et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

- ARNOLD.-

Etude clinique et métabolique d'un nouveau diurétique : la chlorothiazide.- PRAXIS 47,1229 (1958).

- BARGER.-

Symposium : water and electrolytis. The pathogenesis of sodium retention in congestive heart failure.- Metabolism 5,480 (1956).

- BORST.-

Maintenance of adequate cardiac out put by regulation of urinary excretion of water and sodium chloride; essential factor in genesis of edema.- Acta med. Scand. 130 - suppl. 207,I (1948).

- BRETTE. (R.) -

Les diurétiques et leurs applications thérapeutiques. - J.Méd. Lyon, 5 Février 1960, n° 960, 139-143.

- CAMARA, SCHEMM.-

A.C.T.H. in heart disease : its paradoxal effecton sodium excretion in resistant conjestive failure. - Circulation (N.Y.) II, 702 (1955)

- CASTLE (C.H.) -CONRAD (J.K.) - HECHT (H.H.)

Observations sur l'action diurétique du chlorothiazide - Arch. of int. Med. Mars 1959, 103, n° 3, 415-420 (Bibliogr.).

- CHASSAGNE (P.)

Les diurétiques chez l'enfant. - Thérapie, 1959, 14, n°3, 474-491 (Bibliogr.)

- CONSTANTOPOULOS et BILLIS.-
-

Un diurétique administré par voie orale : le benzthiazide.-
Acad. Med. (Grèce) II: 1er Novembre 1960.

- DATTINO (R.)

L'emploi de la chlorothiazide au cours de la grossesse - Clin.ost.gin. Août 1960, 62, n° 4, 236-241. (Bibliographie) (résumé français).

- DAVID (J.)

Potassium et diurétique. Variations de la kaliémie au cours des traitements diurétiques. J.Méd.Chir.prat.,nov. 1961, 132, n° 20, 919-926.

- DEMANET (J.C.) - FRANCKSON (J.R.M.) GREGOIRE (P.E.) et BASTENIE (P.A.)

Etude clinique d'un nouveau diurétique, l'hydrochlorothiazide : modification de l'équilibre hydrique et électrolytique chez des patients avec et sans oedèmes.-
Acta clin.belg., sept.oct. 1959, 14, n° 5, 437-453, 6 fig. (Bibliogr.)

- DEMING et LUETSCHER -

Bioassay of sesoxycorticostérone. Like material in urine. Proc.Soc. exp. Biol. (N.Y.) 73,171 (1950).

- DEROT (M.) - LEGRAIN (M.) - RATHERY (M.) - PIGNARD (P.)

Quelques problèmes soulevés par l'emploi d'un nouveau diurétique non mercuriel
J. d'Urologie 1960, 66, 167-173.

- EISALO et HEINIVAARA

Le benzthiazide, nouveau diurétique oral. - Scandinavian J.Clin. et Lab. Invest. 12 : 315-1960.

- FABRE.-

Les oedèmes. Physiopathologie et traitement de la rétention de sel et d'eau.- Masson. Paris (1959).

- FABRE.-

Le traitement des oedèmes.- Helu. med. Acta 23, 381 (1956)

- FALBRIARD et Coll.

Les sulfamides inhibiteurs de la carboanhydrase et leur action rénale. Effet diurétique de l'acétazolamide.- Sem.Hop. Paris 31,E 7 (1955)

- FORD (R.V.)

Recherches pharmacologiques cliniques sur un nouveau diurétique dérivé de la benzothiadiazine, le CMR-807.- AM.J. Cardiol., mars 1960, 5, n°3, 407-412, 6 fig.

- FORD (R.V.) - NICKELL (J.) et DENNIS (E.W.)

Essais pharmacologiques d'un nouveau et puissant diurétique de la série de la benzothiazine. - Méd. et Hyg., 10 Av. 1960, 18, n° 460, 266, 267, (Bibliogr.)

- FORD (R.V.)

Pharmacologie humaine d'un nouveau diurétique non mercuriel : la benzthiazide.- Current Therapeutic Research.- Vol.2 N° 2, Février 1960.

- FORD (R.V.)

Clinical pharmacologie investigation of polythiazide, a potent oral diuretic agent Department of medicine, Baylor University college of Medicine, Houston, Texas.

- FORD et COLL.

- Choice of a diuretic agent based on pharmacological principles.- J.Amer. med. Ass. 166, 129 (1958)

- FRITEL D., QUICHAUD (J.) - HODARA (M.) - TRUFFERT (J.)

Etude du mécanisme d'action de h'ydrochlorothiazide dans l'hypertension artérielle ; rôle de l'hypokaliémie.- Rev.fr.Etude clin.biol. 1961, 6,560-573.

- GAUNT.-

Diurese and diuretica - Edit. Buchborn et Bock Berlin. Heidelberg 1959.

- GUEDON

Le traitement des oedèmes cardiaques par les nouveaux diurétiques. - Gaz.Méd. de France 68-12,1591.

- GUILLEMANP. (P.)

Les principaux agents diurétiques modernes - Gaz.hop.Juin 1961, n° spécial 803-810.

- GRUDY, SIMPSON, et TAIT -

Isolement d'une substance donnée d'une très puissante activité minéralo-corticoïde, extraite des surrénales de boeuf - Nature 169,795 May 10, 1952.

- HAUMAN (R.L.) et WELLER (J.M.)

Etude de la benzylthiomethyl chlorothiazide, un nouveau diurétique.- Clin.Pharmacol.Therap.1960, I.I.175-180.

- HAVARD (C.W.H.) et WOOD (Ph.H.N.)

Elévation clinique d'un diurétique oral, le benthiazide.- Brit.Med.J., 11 Juin 1960, n° 5188, 1773-1776, 3 tabl. 2 fig. (Bibliogr.)

- HAVARD et WOOD

Effet des diurétiques sur l'élimination de l'eau dans le diabète insipide. Clinical Science - vol.21, n°3, Décembre 1961.

- HAVARD et WOOD

Evaluation clinique d'un diurétique oral, le benzthiazide.- Brit.med.J. 11 Juin 1960 - n°51 - 188,1773-1776. 3 tableaux - 2 fig.

- LASSERRE (R.)

Etudes cliniques de nouveaux diurétiques non mercuriels par voie orale.- Schweiz.med.Wschr., 3 mai 1958, 88, N° 18,444-446 (Bibliographie) (résumé français)

- LELIEVRE (A.)

Les diurétiques non mercuriels récents.- Concours médical 4 Mars 1961, 83, n°9 1239-1241.

- LICHTWITZ et COLL.

L'effet hypocalciurique des sulfamides diurétiques.- Sem.des Hop. 62-63- 2350.

- MACH (R.S.) - VEYRAT (R.)

Les effets secondaires indéniables des nouveaux diurétiques.- Bull.me: Soc. Méd.hop. Paris 1960,77,592-599.

- MACH

Les troubles du métabolisme du sel et de l'eau.- Masson, Paris (1947).

- MACH, FABRE, MULLER, NEHER

Oedèmes par rétention de chlorure de sodium avec hyperaldostéronisme; essais de classification des états d'hyperaldostéronisme. - Schweiz.med. . . . Wschr - 85,1229 (1955).

- MACH et FABRE

Mécanismes de la retention des sels et de l'eau au cours de l'insuffisance cardiaque. Congrès français de Médecine, 28ème session, vol.2, Lory (Paris) 1951.

- MERRILL

Edema and decreased renal glood flow in patients with chromic congestive heart failure : evidence of "forward failure" as the primary cause of edema.- J.Clin. Invest. 25,389 (1946).

- MOKOTOFF, ROSS et LEITER.-

Renal plasma flow and sodium reabsorption and excretion in congestive heart failure.- J.Clin.Invest. 27,I, (1948).

- MOUQUIN

Indications et choix des diurétiques dans l'insuffisance cardiaque.- Presse Médicale 18 Mars 1961, p.595.

- PFIZER INTERNATIONAL.-

Background information on P-1393. A non mercurial diuretic. Pharmacology and acute toxicity studies by the department of microbiology chas.Pfizer co; February 20, 1959.

- PIGNARD (P.) - LEGRAIN (M.)

Les nouveaux diurétiques. Pharmacologie et emploi en clinique. Journées pharmaceutiques françaises 1961.

- PITTS (R.)

The physiological basis of diuretic therapy, Ivol. Oxford Blackwell édit.1959.

- PITTS et DUGGAN

Studies on diureties; relations hip between glomerular filtration rate, proximal tubular absorption of sodium and diuretic efficacy of mercurials. J.clin. Invest 29- 372 (1950).

- PRATESI (G.)

Appréciation clinique d'une nouvelle substance diurétique du groupe de la chloro thiazide (le P-1393 "Pfizer"). - Gazz.Med.ital.,janv.1961, 120, n° 1, - I-7 (Bibliogr.)

- REUBI (F.) SCHMID (E.) - COTTIER (P.)

Influence d'une réduction permanente de la filtration glomérulaire sur la réponse aux diurétiques.- J. d'urologie 1960, 66,145-154.

- ROSS et GRAU

Massive response to a mercurial diuretic in a case of congestive heart failure.- Ann.intern.Med. 32-335 (1950).

- ROTTINI.-

Résultats cliniques obtenus avec un nouveau diurétique. Gazz.med.Italiana 119 2 - 1960.

- SCEBAT (M.) - LENEGRE

L'action diurétique mercuriel sur la pression sanguine des cavités droites du coeur chez les cardiaques. Arch.Mal.coeur 42,1149 (1949).

- SCHROEDER

Renal failure associated with low extracellular sodium chloride: the low salt syndrome.- J. Amer.med.Ass.141, 117 (1949).

- SETTEL (E.)

Evaluation de l'action thérapeutique de la combinaison Benzthiazide-Rescinnamine dans le traitement de l'hypertension artérielle.- J.Am.Geriat.Soc.9,144, féb. 1961).

- SINGER et WENER

Excrétion of sodium. Retaining substances in patients with congestive heart failure. Amer.heart J.45 - 795 (1953).

- STARLING

The fluids of the body.- Keener, Chicago (1909)

- TRICOT(R.) - MAURAT (J.P.)

Nouveau diurétique. Avantages et inconvénients. Rev.Praticien, 21 déc.1960, 10 n° 33, 3643-3652 (Bibliographie).

- TRICOT (R.) et MAURAT (J.P.)

Les diurétiques. - Ivol. Baillière et fils, 1961.

- VESIN.-

L'aldostérone et les spirolactones. - Concours méd. 4 Février 1961, 5.597.

- VEYRAT (R.)

Les effets secondaires indésirables des nouveaux diurétiques dérivés des sulfamides. - Méd.et hyg., 15 août 1960, n°471, 540-542.

- VEYRAT (R.)

Les nouveaux diurétiques actifs par voie orale.- J.Urologie, mars 1960, 66, n°3 115-143,19 fig. (Bibliographie)

- WAINFELD (B.) - YARVIS (J.J.) et SCHWARTZ (I.R.)

Efficacité d'un diurétique oral, non mercuriel : expérimentation clinique chez 35 mal es.- Circulation, mai 1958, 17, n°5, 918-921, Bibliogr.)

- WARREN et STEAD

Fluid dynamic in chronic congestive heart failure; an interpretation of the mechanisme producing the edema, increased plasma volume and elevated venous pressure in certain patients with prolonged congestive failure. - Arch.intern.med. 73, 138 (1909).

- WOJDYLO (L.) - KUJAMA (R.) et WOJDYLO (J.)

Etudes cliniques et de laboratoir sur le benzthiazide, le nouveau diurétique. Ses effets sur la défaillance circulatoire chronique. Polski Tygod.lek. 1961, 16, n° 23, 875-881, 5 fig. (Bibliographie).

- WOLFF, KOCZOREK et BUCHBORN

Aldosteronuria in oedema. - An international symposium of aldostérone. - Genève 1957 Churchill (Londres) 1958 p.193.

AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V•
Téléphone : ODÉon 58-9(